

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piramil Biso, 2,5 mg + 1,25 mg, kapsułki, twarde
Piramil Biso, 2,5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde
Piramil Biso, 5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde
Piramil Biso, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Piramil Biso, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Piramil Biso, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Piramil Biso, 2,5 mg + 1,25 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 2,5 mg ramiprylu (*Ramiprilum*) oraz 1,25 mg bisoprololu fumaranu (*Bisoprololi fumaras*).

Piramil Biso, 2,5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 2,5 mg ramiprylu (*Ramiprilum*) oraz 2,5 mg bisoprololu fumaranu (*Bisoprololi fumaras*).

Piramil Biso, 5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg ramiprylu (*Ramiprilum*) oraz 2,5 mg bisoprololu fumaranu (*Bisoprololi fumaras*).

Piramil Biso, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg ramiprylu (*Ramiprilum*) oraz 5 mg bisoprololu fumaranu (*Bisoprololi fumaras*).

Piramil Biso, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg ramiprylu (*Ramiprilum*) oraz 5 mg bisoprololu fumaranu (*Bisoprololi fumaras*).

Piramil Biso, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg ramiprylu (*Ramiprilum*) oraz 10 mg bisoprololu fumaranu (*Bisoprololi fumaras*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Piramil Biso, 2,5 mg + 1,25 mg, kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 40,97 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Piramil Biso, 2,5 mg + 2,5 mg, kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 40,97 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Piramil Biso, 5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 81,94 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Piramil Biso, 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 81,94 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Piramil Biso, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 163,88 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Piramil Biso, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 163,88 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Piramil Biso, 2,5 mg + 1,25 mg, kapsułki twarde

Kapsułka z żółtym wieczkiem z czarnym nadrukiem „2,5 mg” i białym korpusem z czarnym nadrukiem „1,25 mg”.

Wielkość kapsułki: rozmiar 2 (wymiar 18,0 x 6,4 mm).

Zawartość kapsułki: ramipryl w postaci białego lub prawie białego proszku i bisoprololu fumaran w postaci jednej żółtej, obustronnie wypukłej, powlekanej, okrągłej tabletki.

Piramil Biso, 2,5 mg + 2,5 mg, kapsułki twarde

Kapsułka z żółtym wieczkiem z czarnym nadrukiem „2,5 mg” i żółtym korpusem z czarnym nadrukiem „2,5 mg”.

Wielkość kapsułki: rozmiar 2 (wymiar 18,0 x 6,4 mm).

Zawartość kapsułki: ramipryl w postaci białego lub prawie białego proszku i bisoprololu fumaran w postaci jednej żółtej, obustronnie wypukłej, powlekanej, okrągłej tabletki.

Piramil Biso, 5 mg + 2,5 mg, kapsułki twarde

Kapsułka z pomarańczowym wieczkiem z czarnym nadrukiem „5 mg” i żółtym korpusem z czarnym nadrukiem „2,5 mg”.

Wielkość kapsułki: rozmiar 2 (wymiar 18,0 x 6,4 mm).

Zawartość kapsułki: ramipryl w postaci białego lub prawie białego proszku i bisoprololu fumaran w postaci jednej żółtej, obustronnie wypukłej, powlekanej, okrągłej tabletki.

Piramil Biso, 5 mg + 5 mg, kapsułki twarde

Kapsułka z pomarańczowym wieczkiem z czarnym nadrukiem „5 mg” i pomarańczowym korpusem z czarnym nadrukiem „5 mg”.

Wielkość kapsułki: rozmiar 0 (wymiar 21,7 x 7,6 mm).

Zawartość kapsułki: ramipryl w postaci białego lub prawie białego proszku i bisoprololu fumaran w postaci jednej żółtej, obustronnie wypukłej, powlekanej, okrągłej tabletki.

Piramil Biso, 10 mg + 5 mg, kapsułki twarde

Kapsułka z czerwonawobrazowym wieczkiem z czarnym nadrukiem „10 mg” i pomarańczowym korpusem z czarnym nadrukiem „5 mg”.

Wielkość kapsułki: rozmiar 0 (wymiar 21,7 x 7,6 mm).

Zawartość kapsułki: ramipryl w postaci białego lub prawie białego proszku i bisoprololu fumaran w postaci jednej żółtej, obustronnie wypukłej, powlekanej, okrągłej tabletki.

Piramil Biso, 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde

Kapsułka z czerwonawobrazowym wieczkiem z czarnym nadrukiem „10 mg” i czerwonawobrazowym korpusem z czarnym nadrukiem „10 mg”.

Wielkość kapsułki: rozmiar 0 (wymiar 21,7 x 7,6 mm).

Zawartość kapsułki: ramipryl w postaci białego lub prawie białego proszku i bisoprololu fumaran w postaci dwóch, żółtych, obustronnie wypukłych, powlekanych, okrągłych tabletek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Piramil Biso, 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg

Produkt leczniczy Piramil Biso wskazany jest jako leczenie zastępcze w nadciśnieniu tętniczym i (lub)

nadciśnieniu tętniczym z współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- u pacjentów z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub

- u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory serca (prewencja wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca, która rozpoczęła się po > 48 godzinach od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego).

U dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach

Piramil Bisol, 2,5 mg + 1,25 mg

Produkt leczniczy Piramil Bisol wskazany jest jako leczenie zastępcze przewlekłej choroby wieńcowej (u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie i (lub) rewaskularyzacją) i (lub) przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory u dorosłych pacjentów, u których uzyskano właściwą kontrolę za pomocą bisoprololu i ramiprylu, podawanych jednocześnie w tych samych dawkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zwykle stosowane dawkowanie to jedna kapsułka na dobę.

Pacjenci powinni pozostawać w ustabilizowanym stanie uzyskanym za pomocą ramiprylu i bisoprololu, stosowanych w dawkach na tym samym poziomie przez co najmniej 4 tygodnie. Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia.

Jeśli jest wymagana zmiana dawkowania, dostosowanie dawek należy przeprowadzić z użyciem poszczególnych składników.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2)

W celu ustalenia optymalnej dawki początkowej i podtrzymującej produktu złożonego dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, należy osobno ustalać dawki ramiprylu i bisoprololu.

Dawkę dobową ramiprylu dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dostosować do wartości klirensu kreatyniny, jak podano poniżej:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Zalecana dawka dobową
$Cl_{CR} \geq 60$	Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej (2,5 mg/dobę), maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 10 mg.
$Cl_{CR} 30-60$	Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej (2,5 mg/dobę), maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 5 mg.
$Cl_{CR} 10-30$	Produkt nie jest odpowiedni. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawek za pomocą poszczególnych składników.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2)

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby leczenie ramiprylem z bisoprololem wolno rozpoczynać tylko pod ścisłą kontrolą lekarza, a maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 2,5 mg. Ramipryl z bisoprololem jest zalecany wyłącznie dla pacjentów, u których

podczas ustalania dawki ramiprylu dawka 2,5 mg okazała się optymalną dawką podtrzymującą.

Osoby w podeszłym wieku

Dawki początkowe ramiprylu powinny być mniejsze, a zwiększanie dawek bardziej stopniowe ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza u pacjentów bardzo starych i słabych.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Piramil Bisio u dzieci i młodzieży. Brak jest dostępnych danych. Dlatego też nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży.

Sposób stosowania

Produkt leczniczy Piramil Bisio należy przyjmować w pojedynczej dawce raz na dobę, rano, przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na którykolwiek inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE).
- Ostra niewydolność serca lub podczas epizodów dekomensacji niewydolności serca wymagających stosowania dożylnych leków inotropowych.
- Wstrząs kardiogeny.
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia (bez stosowania stymulatora serca).
- Zespół chorej zatoki.
- Blok zatokowo-predsionkowy.
- Objawowa bradykardia.
- Objawowe niedociśnienie tętnicze.
- Ciężka astma oskrzelowa lub ciężka przewlekła choroba obturacyjna płuc.
- Ciężkie postaci choroby zarostowej tętnic obwodowych lub zespołu Raynauda.
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy (patrz punkt 4.4).
- Kwasica metaboliczna.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z uprzednim leczeniem inhibitorem ACE (patrz punkt 4.4).
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Piramil Bisio z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszystkie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, związane z poszczególnymi składnikami, odnoszą się do produktu leczniczego Piramil Bisio.

Szczególne grupy pacjentów

• Cięża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE (takimi jak ramipryl) lub antagonistami receptorów angiotensyny II (AIIRA) w okresie ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających kontynuowania leczenia inhibitorami ACE/AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować

alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitora ACE/AIIRA i rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6), jeśli jest to wskazane.

Pacjenci ze szczególnym ryzykiem niedociśnienia tętniczego

- *Pacjenci ze wzmożoną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron*

U pacjentów ze wzmożoną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron występuje ryzyko znacznego nagłego obniżenia ciśnienia tętniczego i pogorszenia czynności nerek na skutek zahamowania aktywności konwertazy angiotensyny, zwłaszcza gdy inhibitor ACE lub jednocześnie stosowany lek moczopędny podawany jest po raz pierwszy lub po pierwszym zwiększeniu dawki. Należy spodziewać się znaczącej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron i koniecznie zastosować nadzór medyczny z monitorowaniem ciśnienia tętniczego, np. u pacjentów:

- z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- ze zdekompensowaną zastoinową niewydolnością serca
- z hemodynamicznie istotnym zmniejszeniem napływu lub odpływu z lewej komory (np. ze zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej)
- z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej i z drugą czynną nerką
- z istniejącym lub możliwym niedoborem płynów lub soli (w tym u pacjentów otrzymujących leki moczopędne)
- z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem
- poddawanych dużym operacjom lub znieczulanych środkami, które powodują niedociśnienie tętnicze.

Ogólnie, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wyrównanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoboru soli (jednak u pacjentów z niewydolnością serca wdrożenie takiego działania trzeba uważnie rozważyć wobec ryzyka przeciążenia objętościowego).

- *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)*

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest bezwzględnie konieczne, leczenie takie powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, z częstą i ścisłą kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego. Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

- *Przemijająca lub utrzymująca się niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego.*

- *Pacjenci z ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego lub mózgu w razie ostrego niedociśnienia tętniczego.*

Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru medycznego.

- *Osoby w podeszłym wieku*

Patrz punkt 4.2.

Kontrolowanie czynności nerek

Przed rozpoczęciem i podczas leczenia należy ocenić czynność nerek oraz dostosowywać dawkę, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia. Szczególnie uważna kontrola jest konieczna u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po zabiegu przeszczepienia nerki.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, opisywano obrzęk naczynioruchowy

(patrz punkt 4.8).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu. Nie wolno także rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) i wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddechowymi lub bez zaburzeń oddechowych), patrz punkt 4.5. Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, opisywano obrzęk naczynioruchowy jelit (patrz punkt 4.8). Pacjenci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami, lub bez nich).

Jeśli wystąpi obrzęk naczynioruchowy, stosowanie ramiprylu trzeba przerwać. Należy szybko podjąć działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 12 do 24 godzin. Może zostać wypisany ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergenów zwiększa się na skutek zahamowania aktywności ACE. Przed zabiegiem odczulania należy rozważyć czasowe odstawienie ramiprylu.

Kontrolowanie stężenia elektrolitów: hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano hiperkaliemię. Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w wieku powyżej 70 lat, z niewyrównaną cukrzycą, z takimi zaburzeniami, jak odwodnienie, ostra dekompensacja niewydolności serca, kwasica metaboliczna lub u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym zamienniki soli kuchennej zawierające potas), leki moczopędne oszczędzające potas i inne leki zwiększające stężenie potasu w osoczu, trimetoprym lub kotrimoksazol [znany także jako trimetoprym z sulfametoksazolem], a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub antagonistami receptora angiotensyny) może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas i antagonistów receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Kontrolowanie stężenia elektrolitów: hiponatremia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (ang. syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone, SIADH) z hiponatremią. Zaleca się regularne kontrolowanie stężenia sodu w surowicy u osób w podeszłym wieku i u innych pacjentów z ryzykiem hiponatremii.

Neutropenia i (lub) agranulocytoza

Rzadko obserwowano neutropenię i (lub) agranulocytozę, a także małopłytkowość, niedokrwistość i zahamowanie czynności szpiku kostnego. Zaleca się kontrolowanie liczby krwinek białych w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zaleca się na początku leczenia i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich osób leczonych innymi lekami, które mogą zmieniać obraz krwi (patrz punkt 4.8).

Różnice etniczne

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów

innych ras. Podobnie, jak inne inhibitory ACE, ramipryl może mniej skutecznie zmniejszać ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Przyczyną może być większa częstość nadciśnienia tętniczego z małą aktywnością reninową osocza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE notowano występowanie kaszlu. Typowo jest to kaszel suchy, uporczywy i ustępujący po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy uwzględnić kaszel wywołany stosowaniem inhibitorów ACE.

Jednoczesne stosowanie z antagonistami kanału wapniowego, lekami przeciwarrytmicznymi klasy I oraz działającymi ośrodkowo lekami przeciwnadciśnieniowymi

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania bisoprololu z antagonistami kanału wapniowego, takimi jak werapamil lub diltiazem, z lekami przeciwarrytmicznymi klasy I oraz działającymi ośrodkowo lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkt 4.5).

Przerwanie leczenia

Należy unikać nagłego przerwania terapii beta-adrenolitykiem, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, ponieważ może to prowadzić do przemijającego pogorszenia stanu serca. Dawkowanie należy zmniejszać stopniowo, z użyciem poszczególnych składników, najlepiej w ciągu dwóch tygodni, w tym samym czasie, w razie konieczności, rozpoczynając leczenie zastępcze.

Bradykardia

Jeśli podczas leczenia, częstość akcji serca w spoczynku zmniejszy się poniżej 50-55 uderzeń na minutę i u pacjenta występują objawy związane z bradykardią, należy zmniejszyć dawkę produktu Piramil Bis o użyciem poszczególnych składników, stosując odpowiednią dawkę bisoprololu.

Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia

Ze względu na ujemne działanie dromotropowe, beta-adrenolityki należy ostrożnie podawać pacjentom z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia.

Dławica Prinzmetal

Beta-adrenolityki mogą zwiększać liczbę oraz czas trwania napadów bólu dławicowego u pacjentów z dławicą Prinzmetal. Stosowanie selektywnych beta1-adrenolityków jest możliwe w łagodnych postaciach choroby, pod warunkiem, że podaje się je z lekami rozkurczającymi naczynia.

Skurcz oskrzeli (astma oskrzelowa, obturacyjne choroby dróg oddechowych)

W astmie oskrzelowej lub innych przewlekłych chorobach obturacyjnych płuc, mogących powodować objawy, należy jednocześnie stosować leki rozszerzające oskrzela. Niekiedy, gdy u pacjentów z astmą stosuje się beta-adrenolityki, może dochodzić do zwiększenia oporu dróg oddechowych, z tego względu może być konieczne zwiększenie dawki leku pobudzającego receptory beta-2.

Pacjenci z cukrzycą

Należy zachować ostrożność, gdy Piramil Bis stosuje się u pacjentów z cukrzycą z dużymi wahaniami stężeń glukozy we krwi. Beta-adrenolityki mogą maskować objawy hipoglikemii.

Ścisła głódówka

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących ścisłą głódówkę.

Zarostowa choroba tętnic obwodowych

Beta-adrenolityki mogą nasilać objawy, zwłaszcza na początku leczenia.

Znieczulenie

U pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu, blokada receptorów beta zmniejsza częstość wystąpienia arytmii i niedokrwienia mięśnia sercowego podczas indukcji znieczulenia oraz intubacji, a także w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się podtrzymanie blokady receptorów beta w okresie okołoperacyjnym. Anestezjolog musi być świadomy blokady receptorów beta ze względu

na możliwe interakcje z innymi lekami, co może prowadzić do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii oraz zmniejszonej zdolności kompensacyjnej w przypadku utraty krwi. Jeśli konieczne jest odstawienie beta-adrenolityku przed zabiegiem chirurgicznym, należy tego dokonać stopniowo i zakończyć około 48 godzin przed planowanym znieczuleniem.

U pacjentów poddanych rozległemu zabiegowi chirurgicznemu lub znieczuleniu za pomocą środków powodujących niedociśnienie tętnicze, ramipryl może blokować tworzenie angiotensyny II wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać dzień przed zabiegiem chirurgicznym. Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze i uważa się, że wynika ono z tego mechanizmu, można je skorygować przez zwiększenie objętości płynów.

Łuszczyca

Beta-adrenolityki należy podawać pacjentom z łuszczycą lub pacjentom z łuszczycą w wywiadzie tylko po ostrożnym rozważeniu korzyści i ryzyka.

Guz chromochłonny nadnerczy

U pacjentów z rozpoznanym lub podejrzanym guzem chromochłonnym nadnerczy bisoprolol należy zawsze stosować w skojarzeniu z lekiem blokującym receptory alfa.

Nadczynność tarczycy

W czasie leczenia bisoprololem mogą być maskowane objawy nadczynności tarczycy.

Niewydolność serca

Nie ma doświadczenia terapeutycznego w leczeniu bisoprololem niewydolności serca u pacjentów z następującymi chorobami i stanami:

- cukrzyca insulinozależna (typu I);
- ciężkie zaburzenia czynności nerek;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- kardiomiopatia restrykcyjna;
- wrodzona wada serca;
- hemodynamicznie istotna organiczna wada zastawek;
- zawał mięśnia sercowego przeżyty w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

Laktoza

Piramil Bisol zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Piramil Bisol zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Produkt złożony zawierający sakubitryl i walsartan

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Nie wolno rozpoczynać leczenia ramiprylem do 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan do 36 godzin od podania ostatniej dawki ramiprylu.

Pozaustrojowe metody leczenia

Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja z użyciem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błon poliakrylonitrylowych) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu - ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć użycie błon dializacyjnych innego typu lub zastosować lek przeciwnadciśnieniowy z innej grupy.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych ramiprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając ramipryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i ko-trimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amilorid. Z tego względu leczenie skojarzone ramiprylem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane. Jeśli jednocześnie stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Heparyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki moczopędne) i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie tętnicze krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ostre zatrucie alkoholem, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulosyna, terazosyna)

Należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia ryzyka niedociśnienia tętniczego.

Allopuryinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą wpływać na liczbę krwinek

Zwiększone prawdopodobieństwo reakcji hematologicznych.

Sole litu

Inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu, zwiększając w ten sposób jego działanie toksyczne. Konieczne jest kontrolowanie stężenia litu.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Zjawisko to jest bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni skojarzonego leczenia u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednoczesne stosowanie bisoprololu z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi może nasilać działanie zmniejszające stężenie cukru we krwi. Blokada receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii. Zaleca się kontrolowanie stężenia glukozy.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy

Jednoczesne podanie produktu Piramil Bisol z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwasem acetylosalicylowym w zakresie dawek działających przeciwzapalnie, inhibitorami COX-2 i nieselektywnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi) może osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe bisoprololu i ramiprylu.

Dodatkowo, jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków z grupy NLPZ może prowadzić do

zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Skojarzone leki należy podawać z ostrożnością, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia oraz cyklicznie w późniejszym okresie.

Racekadotryl: inhibitory mTOR

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem i temsyrolimusem) oraz wildagliptyną może zwiększać ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ leki przeciwpsychotyczne/ środki znieczulające

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z pewnymi środkami znieczulającymi, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi oraz lekami przeciwpsychotycznymi może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego.

Jednoczesne stosowanie bisoprololu ze środkami znieczulającymi może prowadzić do odruchowej tachykardii i zwiększenia ryzyka niedociśnienia tętniczego.

Leki sympatykomimetyczne

Beta-sympatykomimetyki (np. izoprenalina, dobutamina): skojarzenie z bisoprololem może osłabiać działanie obu stosowanych środków.

Leki sympatykomimetyczne, które pobudzają zarówno receptory alfa-, jak i beta-adrenergiczne (np. norepinefryna, epinefryna): skojarzenie z bisoprololem może ujawnić działanie tych środków zwężające naczynia krwionośne, zależne od receptorów alfa-adrenergicznych, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętniczego i nasilenia chromania przestankowego. Takie interakcje uważa się za bardziej prawdopodobne w przypadku nieselektywnych beta-adrenolityków. Sympatykomimetyki mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, takie jak klonidyna oraz inne leki (np. metylodopa, moksonidyna, rylmenidyna)

Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi o działaniu ośrodkowym może spowodować nasilenie niewydolności serca wskutek zmniejszenia ośrodkowego napięcia współczulnego (zwolnienie częstości akcji serca, zmniejszenie pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych). Nagłe odstawienie tych leków, szczególnie przed odstawieniem beta-adrenolityków, może zwiększyć ryzyko nadciśnienia „z odbicia”.

Leki przeciwarytmiczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon)

Może być nasilony wpływ na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz zwiększone ujemne działanie inotropowe.

Antagoniści wapnia typu werapamilu oraz, w mniejszym stopniu, typu diltiazemu

Ujemny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Podawanie dożylnie werapamilu u pacjentów leczonych beta-adrenolitykami może prowadzić do znacznego niedociśnienia tętniczego i bloku przedsionkowo-komorowego.

Antagoniści wapnia typu dihydropirydyny, takie jak felodypina i amlodypina

Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko niedociśnienia tętniczego i nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór u pacjentów z niewydolnością serca.

Leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron)

Możliwość nasilenia wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leki parasympatykomimetyczne

Jednoczesne stosowanie może wydłużyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz zwiększyć ryzyko bradykardii.

Beta-adrenolityki stosowane miejscowo (np. krople do oczu stosowane w leczeniu jaskry)

Jednoczesne stosowanie może nasilać ogólnoustrojowe działanie bisoprololu.

Glikozydy naparstnicy

Zmniejszenie częstości akcji serca, wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Meflochina

Zwiększone ryzyko bradykardii.

Inhibitory monoaminooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B)

Nasilone działanie hipotensyjne beta-adrenolityków, ale również ryzyko przełomu nadciśnieniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W oparciu o istniejące dane dotyczące poszczególnych składników, produkt Piramil Biso nie jest zalecany podczas pierwszego trymestru ciąży oraz jest przeciwwskazany podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

Bisoprolol

Bisoprolol ma działanie farmakologiczne, które może szkodliwie wpływać na ciążę i (lub) płód albo noworodka [u płodu lub noworodka może wystąpić zmniejszenie przepływu krwi przez łożysko, związane z opóźnieniem wzrostu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub przedwczesnym porodem oraz działaniami niepożądanymi (np. hipoglikemią i bradykardią)]. Jeśli jest konieczne leczenie beta-adrenolitykami, zaleca się stosowanie selektywnych beta1-adrenolityków. Bisoprololu nie należy stosować w ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeżeli leczenie bisoprololem uważa się za konieczne, należy monitorować przepływ krwi przez łożysko i wzrost płodu. W razie niekorzystnego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój płodu, należy rozważyć inne metody terapii. Noworodki powinny być ściśle nadzorowane przez lekarza.

Objawy hipoglikemii i bradykardii u noworodków występują na ogół w pierwszych trzech dobach życia.

Ramipryl

Epidemiologiczne dowody dotyczące ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, jednakże nieznacznego zwiększenia ryzyka nie można wykluczyć. Dopóki nie uzna się kontynuowanej terapii inhibitorem ACE za istotną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową, która ma ustalony profil bezpieczeństwa dotyczący stosowania w ciąży. Kiedy zostanie rozpoznana ciąża, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć alternatywną terapię. Wiadomo, że ekspozycja na inhibitory ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru wywołuje u ludzi toksyczne działanie na płód (osłabienie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksyczne działanie na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) – patrz punkt 5.3. Jeśli nastąpiła ekspozycja na inhibitor ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultrasonograficzne badanie czynności nerek oraz czaszki. Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy dokładnie obserwować pod względem wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu Piramil Biso podczas laktacji.

Nie wiadomo, czy bisoprolol przenika do mleka kobiecego. Z tego względu, podczas podawania bisoprololu, nie zaleca się karmienia piersią.

Ponieważ nie ma informacji dotyczącej stosowania ramiprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania ramiprylu podczas karmienia piersią, zwłaszcza noworodka lub wcześniaka, a bardziej wskazane są alternatywne metody leczenia o lepszych profilach bezpieczeństwa.

Płodność

Nie ma danych klinicznych dotyczących płodności podczas stosowania produktu Piramil Bisol.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Piramil Bisol nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem tętniczym, zwłaszcza na początku leczenia lub po zmianie terapii, albo w przypadku spożycia alkoholu. Z tego względu zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane bisoprololu to: ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, nasilenie niewydolności serca, niedociśnienie tętnicze, zimne kończyny, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcie, osłabienie i zmęczenie.

Profil bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje uporczywy suchy kaszel i reakcje spowodowane niedociśnieniem tętniczym. Do ciężkich działań niepożądanych należą: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne oraz neutropenia lub agranulocytoza.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu bisoprololu lub ramiprylu, stosowanych oddzielnie, obserwowano następujące działania niepożądane, uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zgodnie z następującymi częstościami występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość	
		Bisoprolol	Ramipryl
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	-	Niezbyt często
	Agranulocytoza (patrz punkt 4.4)	-	Rzadko
	Pancytopenia	-	Częstość nieznana
	Leukopenia	-	Rzadko
	Neutropenia (patrz punkt 4.4)	-	Rzadko
	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	-	Rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6PDH	-	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkt 4.5)	-	Częstość nieznana
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia	-	Często
	Hiponatremia	-	Częstość nieznana
	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu	-	Niezbyt często

Klasyfikacja	Działania niepożądane	Częstość	
Zaburzenia psychiczne	Zmiany nastroju	-	Niezbyt często
	Zaburzenie snu	Niezbyt często	Niezbyt często
	Depresja	Niezbyt często	-
	Koszmary senne, omamy	Rzadko	-
	Splątanie	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często	Często
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	Często
	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego	-	Niezbyt często
	Zaburzenie smaku	-	Niezbyt często
	Parestezje	-	Niezbyt często
	Senność	-	Niezbyt często
	Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienny i przejściowy atak niedokrwienny	-	Częstość nieznana
	Omdlenie	Rzadko	Często
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	-	Niezbyt często
	Zmniejszone wydzielanie łez (należy wziąć pod uwagę, jeśli pacjent używa soczewek kontaktowych)	Rzadko	-
	Zapalenie spojówek	Bardzo rzadko	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	-	Rzadko
	Zaburzenia słuchu	Rzadko	Rzadko
Zaburzenia serca	Palpitacje	-	Niezbyt często
	Tachykardia	-	Niezbyt często
	Bradykardia	Bardzo często	-
	Nasilenie niewydolności serca	Często	-
	Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego	Niezbyt często	-
	Zaburzenia rytmu serca	-	Niezbyt często
	Dławica piersiowa	-	Niezbyt często
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem	Często	Często
	Uczucie zimna lub drętwienia w kończynach	Często	-
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często	Często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	-	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Uderzenia gorąca	-	Niezbyt często
	Objaw Raynaud'a	-	Częstość nieznana
	Kaszel	-	Często
	Duszność	-	Często
	Skurcz oskrzeli, w tym nasilenie astmy	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zapalenie oskrzeli	-	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie zatok	-	Często
	Przekrwienie błony śluzowej nosa	-	Niezbyt często
	Ból brzucha	Często	Często
	Zaparcie	Często	Niezbyt często
	Biegunka	Często	Często
	Nudności	Często	Często
	Wymioty	Często	Często
	Niestrawność	-	Często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	-	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Aftowe zapalenie jamy ustnej	-	Częstość nieznana
	Zapalenie języka	-	Rzadko
	Cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	Rzadko	Częstość nieznana
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) stężenia bilirubiny sprzężonej	-	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Żółtaczka cholestatyczna	-	Rzadko
	Uszkodzenie komórek wątroby	-	Rzadko
	Wysypka	-	Często
	Świąd	-	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	-	Niezbyt często
	Pokrzywka	-	Rzadko
	Reakcje nadwrażliwości na światło	-	Bardzo rzadko
	Nadmierne pocenie	-	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości (świąd, zaczerwienienie skóry, wysypka)	Rzadko	-

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość	
	Nasilenie łuszczycy	-	Częstość nieznana
	Rumień wielopostaciowy	-	Częstość nieznana
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona	-	Częstość nieznana
	Łuszczyca, wysypka pęcherzowa lub liszajowata na skórze lub błonach śluzowych, łysienie	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	Niezbyt często	Często
	Oslabienie mięśni	Niezbyt często	-
	Ból stawów	-	Niezbyt często
	Ból mięśni	-	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	-	Niezbyt często
	Ostra niewydolność nerek	-	Niezbyt często
	Zwiększenie wydalania moczu	-	Niezbyt często
	Nasilenie istniejącego białkomoczu	-	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	-	Niezbyt często
	Zaburzenia potencji	Rzadko	-
	Zmniejszone libido	-	Niezbyt często
	Ginekomastia	-	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	Często
	Zmęczenie	Często	Często
	Ból w klatce piersiowej	-	Często
	Obrzęk obwodowy	-	Niezbyt często
	Gorączka	-	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	-	Niezbyt często
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-	Niezbyt często
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko	Niezbyt często
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	-	Niezbyt często
	Zwiększenie stężenia triglicerydów	Rzadko	-
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4)	-	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększone miano przeciwciał przeciwwjadrowych	-	Częstość nieznana

Klasyfikacja	Działania niepożądane	Częstość	
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	-	Częstość nieznana

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących przedawkowania produktu Piramil Biso u ludzi.

Bisoprolol

Objawy

Na ogół najczęstszymi spodziewanymi objawami przedawkowania beta-adrenolityków są: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Dotychczas zgłoszono kilka przypadków przedawkowania bisoprololu (maksymalna dawka to 2000 mg) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) chorobą wieńcową, wykazujących bradykardię i (lub) niedociśnienie tętnicze; wszyscy pacjenci wyzdrowieli. Istnieje duża osobnicza zmienność w reakcji na pojedynczą dużą dawkę bisoprololu, a pacjenci z niewydolnością serca są prawdopodobnie bardzo wrażliwi na lek.

Leczenie

W przypadku przedawkowania, należy odstawić bisoprolol i wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące. Z ograniczonych danych wynika, że bisoprolol tylko w niewielkim stopniu można usunąć za pomocą dializy. Na podstawie spodziewanego działania farmakologicznego i zaleceń dla innych beta-adrenolityków, jeśli jest to klinicznie uzasadnione, należy rozważyć następujące ogólne postępowanie.

Bradykardia: należy dożylnie podać atropinę. Jeśli reakcja jest niewystarczająca, można ostrożnie podać izoprenalinę lub inny lek o dodatnim działaniu chronotropowym. W niektórych przypadkach może okazać się konieczne wszczęcie stymulatora serca przez żyłę.

Niedociśnienie tętnicze: należy podać dożylnie płyny i leki obkurczające naczynia krwionośne. Pomocne może być dożylnie podanie glukagonu.

Blok przedsionkowo-komorowy (drugiego lub trzeciego stopnia): należy dokładnie monitorować pacjentów oraz podać dożylnie izoprenalinę we wlewie lub wszczepić stymulator serca.

Ostre nasilenie niewydolności serca: należy podać dożylnie leki moczopędne, leki działające inotropowo oraz środki rozszerzające naczynia krwionośne.

Skurcz oskrzeli: należy podać leki rozszerzające oskrzela, takie jak izoprenalina, beta2-sympatykomimetyki i (lub) aminofilinę.

Hipoglikemia: należy dożylnie podać glukozę.

Ramipryl

Objawy

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia równowagi elektrolitowej i niewydolność nerek.

Postępowanie

Pacjenta należy uważnie monitorować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Do zalecanych metod należy wstępna detoksykacja (płukanie żołądka i podawanie środków adsorbujących) oraz postępowanie w celu zachowania stabilności hemodynamicznej, w tym podanie agonistów receptorów alfa-1-adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamidu). Ramiprylat, czynny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego metodą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, inne produkty złożone:. Kod ATC: C09BX05

Mechanizm działania

Bisoprolol

Bisoprolol jest wysoce wybiórczym lekiem blokującym adrenergiczne receptory beta1, bez wewnętrznego działania agonistycznego i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta2 mięśni gładkich oskrzeli i naczyń krwionośnych oraz do receptorów beta2 związanych z regulacją metabolizmu. Z tego względu, na ogół bisoprolol nie wpływa na opór dróg oddechowych i procesy metaboliczne zależne od receptorów beta2. Jego selektywność względem receptorów beta1 utrzymuje się również poza zakresem dawek terapeutycznych.

Ramipryl

Ramiprylat, czynny metabolit proleku ramiprylu, hamuje aktywność enzymu dipeptydylokarboksypeptydazy I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach przekształcenie angiotensyny I do substancji czynnej, kurczącej naczynia krwionośne – angiotensyny II, a także rozkład bradykininy, hormonu rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozkładu bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń. Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat zmniejsza wydzielanie aldosteronu. Średnia reakcja na monoterapię inhibitorem ACE jest mniejsza u osób rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i małą aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów innych ras.

Działania farmakodynamiczne

Bisoprolol

Bisoprolol nie ma wyraźnego ujemnego działania inotropowego. Bisoprolol osiąga maksymalne działanie 3-4 godziny po podaniu. Ze względu na okres półtrwania wynoszący 10-12 godzin, działanie bisoprololu utrzymuje się przez 24 godziny. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe bisoprololu jest na ogół osiągane po 2 tygodniach leczenia.

W przypadku doraźnego podania pacjentom z chorobą wieńcową, ale bez przewlekłej niewydolności serca, bisoprolol zmniejsza częstość akcji serca i pojemność wyrzutową serca, a co za tym idzie - pojemność minutową serca i zużycie tlenu. Podczas długotrwałego podawania początkowo zwiększony opór obwodowy maleje. Jako mechanizm leżący u podstaw przeciwnadciśnieniowego działania beta-adrenolityków wymienia się między innymi hamowanie aktywności reninowej osocza.

Bisoprolol hamuje odpowiedź na pobudzenie układu współczulnego, przez blokowanie receptorów beta-adrenergicznych w sercu. Wywołuje to zmniejszenie częstości akcji serca i kurczliwości, a przez to zmniejszenie zużycia tlenu przez mięsień sercowy, co jest pożądane w dławicy piersiowej w

przebiegu choroby wieńcowej.

Ramipryl

Nadciśnienie tętnicze

Podawanie ramiprylu powoduje znaczne zmniejszenie oporu w tętnicach obwodowych. Na ogół nie stwierdza się dużych zmian przepływu osocza przez nerki ani przesączania kłębuszkowego.

Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej bez kompensacyjnego przyspieszenia częstości pracy serca.

U większości pacjentów działanie hipotensyjne po podaniu pojedynczej dawki leku jest stwierdzane po 1 do 2 godzin od podania doustnego. Maksymalne działanie pojedynczej dawki uzyskuje się zwykle w ciągu 3 do 6 godzin od podania doustnego. Hipotensyjne działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe terapii ciągłej ramiprylem występuje zwykle w ciągu 3 do 4 tygodni. Wykazano, że działanie to utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia (trwającego 2 lata).

Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje nagłego i nadmiernego zwiększenia ciśnienia tętniczego z odbicia.

Niewydolność serca

Wykazano skuteczność ramiprylu stosowanego u pacjentów w czynnościowych klasach II–IV według NYHA (New York Heart Association), jako uzupełnienie standardowego leczenia diuretykami i opcjonalnie glikozydami naparstnicy. Stwierdzono korzystny wpływ produktu leczniczego na hemodynamikę w sercu (obniżenie ciśnienia napełniania prawej i lewej komory, zmniejszony całkowity obwodowy opór naczyniowy, zwiększona pojemność minutowa i lepszy wskaźnik sercowy). Zmniejsza również aktywację neuroendokrynną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bisoprolol

Do badania CIBIS II włączono ogółem 2 647 pacjentów. 83% pacjentów (n=2 202) miało niewydolność serca klasy III wg NYHA, a 17% pacjentów (n=445) - niewydolność klasy IV wg NYHA. Pacjenci mieli stabilną objawową niewydolność serca (frakcja wyrzutowa określona w echokardiografii <35%). Całkowita śmiertelność zmniejszyła się z 17,3% do 11,8% (względne zmniejszenie o 34%). Zaobserwowano zmniejszenie liczby nagłych zgonów (3,6% w porównaniu z 6,3%, względne zmniejszenie o 44%) i liczby epizodów niewydolności serca wymagających hospitalizacji (12% w porównaniu z 17,6%, względne zmniejszenie o 36%). Wykazano także istotną poprawę stanu klinicznego pacjentów, ocenianego według klasyfikacji NYHA. W okresie włączania bisoprololu i zwiększania dawki pacjenci byli przyjmowani z powodu bradykardii (0,53%), niedociśnienia tętniczego (0,23%) i ostrej dekompensacji niewydolności serca (4,97%), ale częstość hospitalizacji w grupie pacjentów przyjmujących bisoprolol nie była większa niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo (odpowiednio 0%, 0,3% i 6,74%). W całym okresie trwania badania u 20 pacjentów w grupie bisoprololu i u 15 pacjentów w grupie pacjentów placebo doszło do udaru zakończonego zgonem lub inwalidztwem.

Badanie CIBIS III obejmowało 1 010 pacjentów w wieku ≥ 65 lat z przewlekłą niewydolnością serca o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klasa II lub III wg NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$, którzy nie byli uprzednio leczeni inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami lub antagonistami receptora angiotensyny II. Pacjenci byli leczeni w skojarzeniu z bisoprololem i enalaprylem przez 6 do 24 miesięcy po 6-miesięcznym okresie monoterapii bądź bisoprololem bądź też enalaprylem. Zauważono tendencję do większej częstości nasilenia przewlekłej niewydolności serca w grupie leczonej przez początkowe 6 miesięcy bisoprololem. W analizie *per protocol* nie udowodniono równoważnej początkowej terapii bisoprololem wobec enalaprylu, choć obie strategie rozpoczynania leczenia przewlekłej niewydolności serca miały na zakończenie badania podobny odsetek występowania złożonego punktu końcowego w postaci zgonu i hospitalizacji (32,4% w grupie leczonej początkowo bisoprololem wobec 33,1% w grupie rozpoczynającej terapię od enalaprylu,

populacja *per protocol*). Wyniki badania wskazują, że bisoprolol może być stosowany także u osób w podeszłym wieku z łagodną do umiarkowanej przewlekłą niewydolnością serca.

Ramipryl

Nadciśnienie tętnicze

Skuteczność przeciwnadciśnieniowa ramiprylu została potwierdzona w wielkoskalowych badaniach nie porównawczych, przeprowadzonych w praktyce ogólnej, a także w ściśle kontrolowanych badaniach klinicznych. Około 85% pacjentów z łagodnym do umiarkowanego samoistnym nadciśnieniem tętniczym skutecznie odpowiedziało na leczenie ramiprylem w dawce 2,5 lub 5 mg/dobę. Odsetek odpowiedzi na monoterapię ramiprylem jest niższy u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem (około 40%), chociaż działanie obniżające ciśnienie krwi można wzmocnić dodając lek moczopędny. Połączenie inhibitora ACE i tiazydu zmniejsza również ryzyko hipokaliemii wywołanej leczeniem diuretykami.

Po podaniu pacjentom z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, pojedyncza doustna dawka ramiprylu 2,5 mg do 20 mg obniżała skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi w sposób zależny od dawki, nie wpływając na normalne dobowe wahania ciśnienia krwi lub częstości akcji serca. Odpowiedź przeciwnadciśnieniowa była maksymalna po 4 do 8 godzinach i była nadal widoczna po 24 godzinach od podania.

Skuteczność przeciwnadciśnieniowa ramiprylu utrzymuje się u pacjentów z cukrzycą, a dane wskazują, że lek ma korzystny wpływ na zmniejszenie wydalania albumin z moczem u pacjentów z cukrzycą i nefropatią.

Ramipryl zmniejsza przerost lewej komory.

Ramipryl jest dobrze tolerowany w praktyce ogólnej, przy czym 5% lub mniej pacjentów przerywa leczenie z powodu nietolerancji leku.

Niewydolność serca

Korzystne działanie ramiprylu w niewydolności serca obejmuje:

- zmniejszone obciążenie następne, co zwiększa objętość wyrzutową komór i poprawia frakcję wyrzutową,
- zmniejszone obciążenie wstępne, co zmniejsza przekrwienie płucne i ogólnoustrojowe oraz obrzęki,
- poprawa stosunku podaży tlenu do zapotrzebowania przede wszystkim poprzez zmniejszenie zapotrzebowania poprzez redukcję obciążenia następczego i wstępnego,
- zapobieganie wywoływaniu przez angiotensynę II szkodliwej przebudowy serca.

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką zastoinową niewydolnością serca pojedyncza doustna dawka ramiprylu 5 mg lub 10 mg miała korzystny wpływ na zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego z odruchowym wzrostem pojemności minutowej serca.

Wykazano, że ramipryl jest skuteczny u pacjentów po zawale mięśnia sercowego, ponieważ pomaga zmniejszyć szkodliwą przebudowę występującą po zawale. Zakrojone na dużą skalę badanie Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) wykazało, że ramipryl w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę istotnie zmniejszał ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 27% u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca po ostrym zawale mięśnia sercowego. Korzystny wpływ ramiprylu był widoczny po 30 dniach leczenia i wydawał się być największy u pacjentów z cięższym uszkodzeniem komór po zawale.

Profilaktyka sercowo-naczyniowa/Działanie ochronne na nerki

Przeprowadzono kontrolowane placebo badanie (badanie HOPE - Heart Outcomes Prevention Evaluation study), w którym dołączano ramipryl do standardowej terapii ponad 9200 pacjentów. Do badania włączono pacjentów ze zwiększonym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego z powodu choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym (choroba wieńcowa, udar lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) albo cukrzycy z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (udokumentowana mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze, zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego, małe stężenie cholesterolu frakcji HDL lub palenie tytoniu).

Badanie wykazało, że ramipryl znacząco statystycznie zmniejsza częstość zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, samych i łącznie (pierwszorzędowne złożone

punkty końcowe).

Dane z badań klinicznych dotyczące podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

W dwóch dużych randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badano jednocześnie zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, kontrolowanym placebo klinicznym badaniu z podwójnie ślepą próbą uczestniczyło 244 dzieci w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym (73% z samoistnym nadciśnieniem tętniczym). Pacjentom podawano ramipryl w małej, średniej lub dużej dawce, aby uzyskane stężenie ramiprylatu w osoczu odpowiadało stężeniu po podaniu dawek z zakresu stosowanych u dorosłych (na podstawie masy ciała): 1,25 mg, 5 mg i 20 mg. Pod koniec 4. tygodnia ramipryl nie zmniejszał skutecznie skurczowego ciśnienia tętniczego (punkt końcowy badania), ale podawany w największej dawce zmniejszał ciśnienie rozkurczowe. Ramipryl w średnich oraz dużych dawkach znacząco zmniejszał zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie u dzieci z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym.

Działania takiego nie obserwowano 4-tygodniowym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i z eskalacją dawki u 218 dzieci w wieku od 6 do 16 lat (75% z samoistnym nadciśnieniem tętniczym). W badaniu tym zarówno rozkurczowe, jak i skurczowe ciśnienie tętnicze wykazywało niewielki (ale nieistotny statystycznie) powrót do wartości wyjściowych po podaniu dawek ramiprylu ze wszystkich trzech badanych zakresów: dawki małej (0,625 mg – 2,5 mg), dawki średniej (2,5 mg – 10 mg) lub dawki dużej (5 mg – 20 mg), na podstawie masy ciała. W badanej populacji dzieci i młodzieży nie stwierdzono liniowej zależności odpowiedzi od dawki ramiprylu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bisoprolol

Wchłanianie

Bisoprolol wchłania się prawie całkowicie (>90%) z przewodu pokarmowego i, ze względu na mały efekt pierwszego przejścia przez wątrobę (około 10 - 15%), dostępność biologiczna leku po podaniu

doustnym wynosi około 85 - 90%. Pokarm nie wpływa na biodostępność. Maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 2-3 godzin. Zgłoszono jednak również, że szybkość/zakres wchłaniania jelitowego bisoprololu są silnie zależne od pH i mogą być zmienne. Po doustnym podaniu 10 mg bisoprololu fumaranu zdrowym ochotnikom na czczo średnie maksymalne stężenie bisoprololu w osoczu (C_{max}) wynoszące około 31,86 ng/ml zostało osiągnięte w ciągu około 2 godzin (T_{max}).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 3,2 l/kg mc. Bisoprolol wiąże się z białkami osocza w około 30%, przy stosunku metabolizmu wątrobowego do wydalania nerkowego 1:1.

Badania na zwierzętach wskazują, że bisoprolol jest szybko i szeroko dystrybuowany, ale w małym stopniu przenika przez łożysko oraz tylko w niewielkim stopniu w porównaniu z metoprololem i propranololem przenika przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Bisoprolol jest umiarkowanie rozpuszczalny w tłuszczach. Podlega jedynie umiarkowanemu metabolizmowi wątrobowemu. W metabolizmie bisoprololu wykryto tylko szlaki oksydacyjne, bez późniejszej koniugacji. Jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 do nieaktywnych metabolitów, a także jest metabolizowany przez CYP2D6, co nie wydaje się mieć znaczenia klinicznego. Po O-dealkilacji następuje utlenianie do 3 metabolitów kwasu karboksylowego. Te 3 metabolity nie mają działania antagonistycznego wobec receptorów β -adrenergicznych u człowieka. Lek nie jest również metabolizowany stereoselektywnie u człowieka i nie podlega polimorfizmowi genetycznemu oksydacji typu debryzochinowego. Około 50% dawki bisoprololu jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej, a taka sama część jest metabolizowana w wątrobie; ponadto, ponieważ bisoprolol nie jest lekiem o wysokim klirensie wątrobowym, wykazuje jedynie umiarkowany klirens wątrobowy, a zatem również niewielki efekt pierwszego przejścia przez wątrobę ($\leq 10\%$) po podaniu doustnym.

Eliminacja

Bisoprolol jest wydalany z organizmu dwiema drogami. 50% jest metabolizowane przez wątrobę do nieaktywnych metabolitów, które są następnie wydalane przez nerki. Pozostałe 50% wydalane jest przez nerki w postaci niezmienionej. W kale wykryto mniej niż 2% dawki. Całkowity klirens wynosi około 15 l/godz. Okres półtrwania w osoczu wynoszący 10-12 godzin skutkuje 24 godzinnym działaniem po podaniu raz na dobę. Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza jest wydłużony do około 18 godzin u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub do około 13 godzin u pacjentów z marskością wątroby.

Liniowość/nieliniowość

Kinetyka bisoprololu ma charakter liniowy i nie zależy od wieku. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do podanej dawki w zakresie dawek od 5 mg do 20 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Parametry farmakokinetyczne badano u 18 pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym z marskością. Okres półtrwania w fazie eliminacji $T_{1/2}$ po 7 dniach leczenia bisoprololem w dawce 10 mg na dobę wynosił 13,5 godziny, a maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 62 g/l (u zdrowych ochotników 36 g/l), co nie prowadziło do klinicznie istotnych zmian w parametrach farmakodynamicznych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W ciągu 12 tygodni kontrolowano pacjentów dializowanych, otrzymujących bisoprolol w dawce 2,5 mg lub 5 mg na dobę z powodu nadciśnienia tętniczego. Parametry farmakokinetyczne porównano z grupą kontrolną zdrowych ochotników. Okres półtrwania w fazie eliminacji $T_{1/2}$ leku był istotnie wydłużony w dniach bez dializy w porównaniu z grupą ochotników. C_{max} u pacjentów otrzymujących dawkę 2,5 mg bisoprololu było prawie równe C_{max} u zdrowych ochotników otrzymujących dawkę 5 mg.

Klirens bisoprololu po podaniu doustnym (CL/F) jest dodatnio skorelowany z klirensiem kreatyniny

(CLcr), co wskazuje, że czynność nerek jest częściowo odpowiedzialna za zmienność międzyosobniczą farmakokinetyki bisoprololu.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka bisoprololu nie zmienia się do klinicznie istotnego poziomu u osób w podeszłym wieku. Nie ma konieczności dostosowania dawki ze względu na wiek pacjenta.

Pacjenci z niewydolnością serca

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (stadium III wg NYHA) stężenie bisoprololu w osoczu jest wyższe, a okres półtrwania wydłużony w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym wynosi 64 ± 21 ng/ml przy dawce dobowej 10 mg, a okres półtrwania wynosi 17 ± 5 godzin.

Ramipryl

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu jednej godziny. Wchłanianie, określone na podstawie wykrywania w moczu, wynosi co najmniej 56% i nie zmienia go znacząco obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym. Biodostępność czynnego metabolitu (ramiprylatu) po podaniu doustnym 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Ramiprylat, jedyny czynny metabolit ramiprylu, osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 2 do 4 godzin od podania ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas stosowania standardowych dawek ramiprylu raz na dobę jest osiągany po około czterech dniach leczenia.

Dystrybucja

Ramipryl wiąże się z białkami surowicy w około 73%, a ramiprylat w około 56%. Ramiprylat wiąże się z enzymem konwertującym angiotensynę z wysokim powinowactwem w stężeniach podobnych do enzymu i powoli ustala równowagę. Ramipryl jest szybko usuwany z krwi i dystrybuowany do różnych tkanek organizmu, przy czym w wątrobie, nerkach i płucach wykazano znacznie wyższe stężenia ramiprylu niż we krwi. Objętość dystrybucji wynosi około 90 l, względna objętość dystrybucji ramiprylatu wynosi około 500 l.

Metabolizm

Ramipryl jest prawie całkowicie metabolizowany do aktywnego metabolitu ramiprylatu przez karboksyloesterazy oraz do estru diketopiperazyny, kwasu diketopiperazyny i glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu, z których wszystkie są nieaktywne.

Wydalanie

Po doustnym podaniu ramiprylu około 60% leku macierzystego i jego metabolity są wydalone z moczem, a około 40% z kałem. Lek odzyskany z kałem mogą stanowić zarówno metabolity wydalone z żółcią, jak i (lub) lek niewchłonięty. Mniej niż 2% podanej dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionego ramiprylu.

Metabolity są wydalone głównie przez nerki. Stężenia ramiprylatu w osoczu zmniejszają się w sposób trójfazowy. Początkowy szybki spadek, który reprezentuje dystrybucję leku, ma okres półtrwania wynoszący 2-4 godziny. Ze względu na silne wiązanie z ACE i powolną dysocjację od enzymu ramiprylat wykazuje dwie fazy eliminacji. Pozorna faza eliminacji ma okres półtrwania 9-18 godzin, a faza końcowej eliminacji ma wydłużony okres półtrwania > 50 godzin. Oszacowano, że okres półtrwania ramiprylatu po podaniu pojedynczej dawki 10 mg ramiprylu zdrowym ochotnikom wynosi od 1,1 do 4,5 godziny w fazie szybkiej początkowej dystrybucji i około 110 godzin w fazie wolnej eliminacji.

Po podaniu wielokrotnych dawek ramiprylu raz na dobę, efektywny okres półtrwania stężeń ramiprylatu wynosił 13-17 godzin dla dawek 5-10 mg i dłużej dla niższych dawek 1,25-2,5 mg. Ta różnica jest związana z nasycalną zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu. Stężenia ramiprylu i ramiprylatu w osoczu w stanie stacjonarnym po podaniu zwykłych dawek ramiprylu raz na dobę są osiągane po około drugim do czwartego dnia leczenia. Nie oczekuje się znaczącej kumulacji ramiprylatu po podaniu wielokrotnych dawek raz na dobę u pacjentów z prawidłową czynnością

nerek.

Liniowość/nieliniowość

Badania wykazały, że maksymalne stężenie ramiprylatu w surowicy jest bezpośrednio związane z dawką. Stopień wchłaniania i hydrolizy ramiprylu do ramiprylatu wydaje się być podobny w zakresie dawek od 5 mg do 50 mg, ponieważ maksymalne stężenie ramiprylatu w osoczu było liniowo zależne od dawki ramiprylu w tym zakresie. Niewielka nieliniowość w związku między dawką a stężeniami ramiprylu i ramiprylatu w osoczu po dawkach 10 i 20 mg u zdrowych ochotników była zbyt mała, aby wskazywać na jakiegokolwiek prawdopodobne znaczenie kliniczne.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu jest opóźniony na skutek zmniejszonej aktywności esteraz wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu tych pacjentów jest zwiększone. Stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się od stężeń stwierdzanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Nerkowe wydzielanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. W wyniku tego zwiększone stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki na podstawie klirensu kreatyniny.

Karmienie piersią

Po doustnym podaniu ramiprylu nie wykrywa się ramiprylu i jego metabolitu w mleku kobiecym. Jednak wpływ wielokrotnego podawania nie jest znany.

Pacjenci w podeszłym wieku

Badanie farmakokinetyczne pojedynczej dawki przeprowadzone na ograniczonej liczbie pacjentów w podeszłym wieku wykazało, że maksymalne stężenia ramiprylatu i AUC ramiprylatu są wyższe u starszych pacjentów. Średnie stężenie maksymalne i okres półtrwania ramiprylu w surowicy były nieznacznie wyższe u osób w podeszłym wieku niż u młodszych ochotników. Również wydalanie z moczem nie różniło się u młodszych ochotników. Zatem dane farmakokinetyczne ramiprylu i ramiprylatu u pacjentów w podeszłym wieku (65-76 lat) były podobne do odpowiadających danych u młodszych, zdrowych osób. Zgłaszano jednak również wyższe stężenia krążącego ramiprylatu u ochotników w podeszłym wieku (średni wiek 77 lat, zakres od 61 do 84 lat), pomimo pozornie prawidłowej czynności nerek, w porównaniu z młodszymi ochotnikami (w wieku od 21 do 30 lat).

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny ramiprylu badano u 30 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 16 lat i o masie ciała ≥ 10 kg, z nadciśnieniem tętniczym. Po podaniu dawek od 0,05 do 0,2 mg/kg mc. ramipryl był szybko i w dużym stopniu metabolizowany do ramiprylatu. Najwyższe stężenia ramiprylatu w osoczu uzyskiwano w ciągu 2-3 godzin. Klirens ramiprylatu w dużym stopniu korelował z logarytmem masy ciała ($p < 0,01$), a także z dawką ($p < 0,001$). W każdej z badanych grup wartość klirensu i objętość dystrybucji zwiększały się wraz z wiekiem dziecka.

Po podaniu ramiprylu w dawce 0,05 mg/kg mc. ekspozycja u dzieci była porównywalna z ekspozycją u dorosłych po podaniu dawki 5 mg. Podanie dawki ramiprylu 0,2 mg/kg mc. powodowało ekspozycję u dzieci większą niż uzyskana u dorosłych po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki dobowej 10 mg.

Pacjenci z niewydolnością serca

Farmakokinetykę ramiprylu badano u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (NYHA III-IV) po doustnym podaniu pojedynczej dawki 5 mg. Maksymalne stężenie ramiprylu w osoczu wynosiło $57,0 \pm 26,8$ ng/ml po 1,4 godz.; $t_{1/2}$ wynosił $2,4 \pm 1,2$ godz. Maksymalne stężenie ramiprylatu wynosiło $27,9 \pm 24$ ng/ml po 4,6 godz.; $t_{1/2}$ dla substancji czynnej wynosił $6 \pm 4,2$ godz. Całkowity odzysk

ramiprylu i metabolitów w moczu wynosił średnio $39 \pm 17,5\%$ w ciągu 96 godzin. U wszystkich pacjentów zaobserwowano 95% zahamowanie aktywności ACE, a u 80% zahamowanie trwało 24 godziny. Stężenia leku i aktywnego metabolitu w osoczu były wyższe i pozostawały mieralne dłużej, z bardziej trwałym hamowaniem aktywności ACE niż zgłaszane u zdrowych ochotników. Tworzenie aktywnego metabolitu ramiprylatu nie uległo zmniejszeniu, ale było opóźnione. Wyniki te wskazują, że dla tych pacjentów może być odpowiednia niska dawka, z zastosowaniem indywidualnego dobierania dawki, z początkowo niższymi dawkami (1,25 mg - 2,5 mg) oraz że dawki powyżej 5 mg mogą być rzadko konieczne.

Rasa

Działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów konwertazy angiotensyny jest na ogół mniejsze u pacjentów rasy czarnej niż u innych ras (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bisoprolol

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję bisoprolol nie miał wpływu na płodność ani zdolności reprodukcyjne.

Podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, bisoprolol wykazywał w dużych dawkach toksyczny wpływ na samice (zmniejszenie przyjmowania pokarmu i zmniejszenie masy ciała) oraz na zarodki lub płody (zwiększona częstość występowania resorpcji płodu, zmniejszenie masy pourodzeniowej potomstwa, opóźnienie rozwoju fizycznego), ale nie działał teratogenicznie.

Ramipryl

Nie stwierdzono ostrej toksyczności doustnie podawanego ramiprylu u gryzoni i psów.

Badania obejmujące przewlekłe doustne podawanie ramiprylu szczurom, psom i małpom wykazały u wszystkich trzech gatunków zaburzenia równowagi elektrolitowej i zmiany w obrazie krwi. Dawki dobowe 250 mg/kg mc. powodowały u psów i małp znaczne powiększenie aparatu przykłębuszkowego, będące wyrazem aktywności farmakodynamicznej ramiprylu.

Szczury, psy i małpy dobrze tolerowały (brak szkodliwych działań) dobowe dawki ramiprylu, odpowiednio 2, 2,5 i 8 mg/kg mc.. U bardzo młodych szczurów, którym podawano pojedynczą dawkę ramiprylu, obserwowano nieodwracalne uszkodzenie nerek.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów, królików i małp nie wykazano właściwości teratogenicznych.

Nie stwierdzono zaburzeń płodności u szczurów obu płci.

Podawanie ramiprylu w dawkach dobowych 50 mg/kg mc. lub większych samicom szczura w czasie ciąży i laktacji powodowało u potomstwa nieodwracalne uszkodzenie nerek (poszerzenie miedniczek nerkowych).

Rozszerzone badania mutagenności z zastosowaniem różnych systemów testowych nie wykazały właściwości mutagennych ani genotoksycznych ramiprylu.

Ocena ryzyka środowiskowego

Piramil Bisol zawiera znane substancje czynne, bisoprolol i ramipryl. Piramil Bisol zostanie przepisany jako bezpośredni zamiennik indywidualnych dawek bisoprololu i ramiprylu, tak więc nie nastąpi zwiększenie narażenia środowiskowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Laktoza jednowodna
Alkohol poliwinylowy
Kroskarmeloza sodowa
Sodu stearylofumaran
Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Krospowidon typ A
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka AquaPolish P yellow:

Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Oślonka kapsułki:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna
Żelaza tlenek czerwony (E 172) – [kapsułki o mocy 10 mg + 10 mg, 10 mg + 5 mg, 5 mg + 5 mg, 5 mg + 2,5 mg]
Żelaza tlenek żółty (E 172) - [kapsułki o mocy 10 mg + 5 mg, 5 mg + 5 mg, 5 mg + 2,5 mg, 2,5 mg + 2,5 mg, 2,5 mg + 1,25 mg]
Żółcień chinolinowa (E 104) - [kapsułki o mocy 5 mg + 2,5 mg, 2,5 mg + 2,5 mg, 2,5 mg + 1,25 mg].

Tusz:

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Glikol propylenowy
Amonowy wodorotlenek stężony
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii BOPA/Aluminium/PVC/Aluminium
Blistry i ulotka są umieszczone w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 30, 60 lub 100 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Piramil Biso, 2,5 mg + 1,25 mg	Pozwolenie nr 27249
Piramil Biso, 2,5 mg + 2,5 mg	Pozwolenie nr 27250
Piramil Biso, 5 mg + 2,5 mg	Pozwolenie nr 27251
Piramil Biso, 5 mg + 5 mg	Pozwolenie nr 27252
Piramil Biso, 10 mg + 5 mg	Pozwolenie nr 27253
Piramil Biso, 10 mg + 10 mg	Pozwolenie nr 27254

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.08.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.11.2023 r.